

Tartu Ülikool
sotsiaalteaduste valdkond
psühholoogia instituut

Annabel Kaldvee

**SKISOFREEENIA SPEKTRI HÄIRETEGA PATSIENTIDE KOGNITIIVNE
SOORITUSSUUTLIKKUS CANTAB TESTIPATAREI NÄITEL**

Juhendajad: Kätlin Anni (MSc), Liina Haring (MD, PhD)

Jooksev pealkiri: Skisofreenia spektri häired ja kognitiivne düsfunktsioon

Tartu 2021

Skisofreenia spektri häiretega patsientide kognitiivne sooritussuutlikkus CANTAB testipatarei näitel

Kokkuvõte

Käesoleva uurimistöö eesmärk oli hinnata skisofreenia spektri häiretega patsientide kognitiivset sooritust võrreldes kontrollgrupiga ning leida patsientide kognitiivse sooritussuutlikkuse mõjutajad. Valim koosnes 99-st skisofreenia spektri häiretega patsiendist ja 91-st kontrollisikust. Kognitiivse soorituse hindamiseks kasutati arvutipõhise testipatarei CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) kolme alltesti tulemusi, mis hindasid õppimisvõimet (PAL), planeerimisoskust (SOC) ja töömälu (SSP). Uuringu tulemused kinnitasid, et skisofreenia spektri häiretega patsientide sooritus kognitiivsetes testides on statistiliselt olulisel määral madalam võrreldes kontrollgrupi tulemustega. Patsientide kognitiivse soorituse statistiliselt olulisteks ennustajateks osutusid PAL alltesti puhul haiguse kestus, patsiendi vanus ja haridustee pikkus; SOC alltesti puhul haiguse kestus ja patsiendi vanus ning SSP alltesti puhul patsiendi vanus ja psühhopaatoloogia skoor. Antipsühhootiline ravimkoormus ja sugu ei olnud statistiliselt oluliseks soorituse ennustajaks ühegi alltesti puhul.

Märksõnad: skisofreenia spektri häired, kognitiivne sooritus, CANTAB testipatarei

Cognitive performance in patients with schizophrenia spectrum disorders assessed with CANTAB test battery

Abstract

The aim of the present study was to evaluate cognitive performance among patients with schizophrenia spectrum disorders compared to healthy controls and to identify predictors of patients' cognitive impairment. The sample consisted of 99 patients with schizophrenia spectrum disorders and 91 healthy controls. Results of learning (PAL), spacial planning (SOC) and working memory (SSP) subtests from CANTAB test battery (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*) were used to assess cognitive performance. Results show that the performance of patients with schizophrenia spectrum disorders was significantly lower in cognitive assessment compared to healthy controls. Statistically significant predictors of patients' cognitive performance were duration of illness, age of patient and length of education in PAL subtest duration of illness and age of patient in SOC subtest, and age of patient and psychopathology score in SSP test. Antipsychotic dosing and gender showed no statistically significant effect in any of the subtests.

Keywords: schizophrenia spectrum disorders, cognitive performance, CANTAB test battery

Sissejuhatus

Skisofreenia spektri häired on kroonilised vaimse tervise häired, mis mõjutavad sellega elavate inimeste mõtlemis- ja tajumisvõimet, tuues endaga kaasa muutused inimeste käitumises ning on tihti seotud negatiivse mõjuga indiviidi hariduslikule edasijõudmisele, tundeelule ja sotsiaalsele funktsioneerimisele (Barch, 2019).

Skisofreenia spektri häired esinevad ligi 1%-l kogu populatsioonist (Nuevo *et al.*, 2012). Erinevate kliiniliste ja metodoloogiliste faktorite tõttu, nagu näiteks skisofreenia diagnoosi keerulisus ning haigust iseloomustavate kliiniliste tunnuste kattumise tõttu teiste psüühikahäiretega, on täpset esinemissagedust raske hinnata (McGrath *et al.*, 2008). Skisofreeniadiagnoosiga inimeste enneaegne suremus on ligikaudu 3 korda kõrgem ülejäänud populatsioonist (Gatov *et al.*, 2017). Põhjuseks tihti kaasnevad kehalised haigused nagu näiteks kardiovaskulaarsed, metaboolsed ja põletikulised haigused (Laursen, Nordentoft & Bo Mortensen, 2014), lisaks kõrgem enesetapumäär (Gatov *et al.*, 2017). Järjest enam on välja tulnud haiguse kompleksne iseloom ning lisaks geneetilistele päritavusele (Ripke & Neale, 2014) on metaanalüüsist ilmnenu ka tüüpilisi keskkondlikke tegureid, mida antud häiretega seostada saab (Sullivan, Kendler & Neale, 2003). Skisofreenia spektri häirete avaldumisele või esmase psüühhoosiepisoodi tekkimisele võivad kaasa aidata sealhulgas sotsiaalne isolatsioon või teatud narkootiliste ainete (nt kõrge sisaldusega tetrahüdrokannabinooli sisaldavate kanepitoodete) tarvitamine noores eas, mil toimuvad olulised arengualased protsessid otsmikusagaras (Howes *et al.*, 2004; van Os, Kenis & Rutten, 2010; Volkow, 2018).

Skisofreenia spektri häirete olemus ja kognitiivsed sümptomid

Skisofreenia spektri häirete sümptomid on heterogeensed ning neid saab jagada kolme suuremasse dimensiooni: positiivseteks, negatiivseteks ja kognitiivseteks sümptomiteks (Siever, Kalus & Keefe, 1993). Positiivseteks sümptomiteks on näiteks mõttekäiguhäired (sealhulgas luulumõtted), hallutsinatsioonid, katatoonne või suures osas desorganiseeritud käitumine, seosetu kõne. Negatiivseteks sümptomiteks on nt vähenenud emotsionaalne väljenduslikkus, emotsionaalne eemaldumine ja apaatus (American Psychiatric Association, 2013).

Käesolev töö keskendub skisofreenia spektri häiretega seotud kognitiivse sooritusprofiili uurimisele. Kognitiivne düsfunktsionaalsus on skisofreenia üheks peamiseks tunnuseks. Töömälu, tähelepanu, töötluskiiruse, visuaalse- ja verbaalse õppimise, planeerimise, abstraktse

mõtlemise ning probleemide lahendamise raskusi on skisofreenia diagnoosiga patsientide seas laialdaselt dokumenteeritud (Tripathi, Kar & Shukla, 2018; Bora, Yucel & Pantelis, 2009). Kognitiivne düsfunktsionaalsus on skisofreenia puhul tavaliselt stabiilne, spetsiifilise profiiliga ning üldiselt raskekujulisem kui afektiivsete häirete puhul (Agnew-Blais *et al.*, 2017). Kirjandusest ilmneb, et lisaks sellele, et valdaval enamusel täiskasvanud skisofreeniapatsientidel esineb kognitiivseid probleeme, siis neuropsühholoogilistes testides sooritamises on raskusi täheldatud ka lastel ja noortel juba enne, kui avalduvad skisofreeniale iseloomulikud positiivsed sümptomid (Lewis, 2004; Seidman & Mirsky, 2017). Lapsepõlves ja varajases nooruses avalduvad defitsiidid toovad tihti omakorda kaasa raskused hariduse omandamisel või lausa koolitee katkemise (Lam *et al.*, 2019). Omandatud haridustaset või kutseoskusi on aga pakutud skisofreenia patsientide kehva kognitiivse soorituse ennustajaks (Galderisi *et al.*, 2009; Bergh *et al.*, 2016).

Dickinsoni ja kolleegide (2004) poolt läbiviidud uuring skisofreeniapatsientide ja kontrollisikute seas näitas, et skisofreenia diagnoosiga uuritavate alltestide tulemused olid valimi siseselt samasuunalises seoses – madal sooritus ühes kognitiivsete võimete alltestis ennustas tugevalt ka madalat sooritust ülejäänud alltestides. Seega võib eeldada, et skisofreenia diagnoosiga patsientide puhul ennustab sooritusraskus ühes kognitiivsete võimete valdkonnas defitsiite ka teistes kognitiivsete võimete valdkondades. Tõendeid selle kohta, et erinevate kognitiivsete võimete tasemed on skisofreeniapatsientide seas omavahel positiivselt seotud on veelgi. Näiteks on seotud halvenenud tähelepanuvõime ka halvenenud verbaalse mälu, millest mõlemad koos on head ennustajad esmase psühhooasihoo tekkele (Sheffield, Karcher & Barch, 2018). Lisaks on skisofreenia kognitiivses profiilis omavahel tugevalt seotud tähelepanu ja töömälu, kus langused tähelepanuvõimes on seotud kehvemate tulemustega töömälu ülesannetes (Unschuld *et al.*, 2013). Metaanalüüsi (Sheffield, Karcher & Barch, 2018) tulemused näitavad, et erinevate kognitiivsete võimete halvenemisel on ka suur roll patsiendi toimetulekule tavaelus, sest isegi kui ülejäänud sümptomid võivad saada kasutatava medikamentoosse ravi foonil leevendust, võib ravile vaatamata patsient tavaelus raskustes olla. Skisofreenia spektri häiretega patsientide psühhopatoloogia koguskoori ja kognitiivse düsfunktsiooni vahelisi seoseid käsitlevad uuringud on pakkunud erinevaid tulemusi. On uuringuid, milles leitud samasuunalisi seoseid psühhopatoloogia määra ja kognitiivse sooritussuutlikkuse vahel (Bozikas *et al.*, 2004; Zhu *et al.*, 2019) ning uuringuid, kus on tõdetud, et kliiniliste vahenditega hinnatavat psühhopatoloogia määra ei saa otseselt seostada kognitiivse düsfunktsiooniga (Altamura *et al.*, 2015), vaid tuleks pigem käsitleda eraldi

positiivsete ja negatiivsete sümptomite dimensioonide seostena (de Gracia Dominguez *et al.*, 2009).

Haiguse kulg ja krooniline staadium

Enamusel skisofreenia spektri häiretega patsientidest eelneb esimesele psühhoosiepisoodile haiguseelne ehk prodromaalperiood, mis võib kesta mõnest nädalast mitme aastani (Häfner *et al.*, 2019). Esimese psühhoosiepisoodi algushetke, mil prodromaalperioodist saab psühhootilise häirena käsitletav seisund, täpne määratlemine on tavaliselt raske ning indiviiditi võib see avalduda igal eluetapil (Bromley, Choi & Faruqui, 2015), kuigi enamasti avaldub haigus noores täiskasvanueas: viimase kuue aasta 42 metaanalüüsi tulemused näitasid, et kliiniliselt kõrgema psühhoosiriskiga olid noored inimesed (keskmise vanusga 20,6 aastat, SD=3,2 a) ning 58% neist olid mehed (Fusar-Poli *et al.*, 2020). Tavaliselt kestavad prodromaalperioodile iseloomulikud alalävised või antipsühhootilise ravita iselimeeruvad psühhootilised sümptomid enne psühhiaatrilisse asutusse pöördumist kauem kui aasta (Fusar-Poli *et al.*, 2020). Skisofreenia spektri häired on kroonilise kuluga psüühikahäired ning esmase episoodi järgselt on sageli täheldatav skisofreeniale omaste negatiivsete ja kognitiivsete sümptomite olemasolu ning positiivsete sümptomite episoodiline või pidev avaldumine (American Psychiatric Association, 2013).

Sugudevahelised erinevused skisofreenia spektri häiretega patsientidel

Sugudevahelised erinevused mõjutavad skisofreenia spektri häirete puhul mitmeid valdkondi, nt haiguse kulgu, haigusjuhtude arvu, meeste ja naiste sümptomite avaldumise eripärasusi, üldist toimetulekut ja suremust (Sommer *et al.*, 2020). Varasemalt on näidatud, et meessoost skisofreenia diagnoosiga patsientide tulemused on võrreldes naissoost patsientidega madalamad probleemilahendusoskuse, sotsiaalse kognitsiooni, töötlemiskiiruse ja töömälu alltestides, hinnatuna skisofreeniale iseloomuliku kognitiivse düsfunktsionaalsuse hindamiseks loodud konsensusliku testipatarei (MCCB) abil (Zhang *et al.*, 2017). Ka Berghi ja kolleegide (2016) 10-aastase longituuduuringu tulemused näitasid, et haigusega seotud kognitiivne düsfunktsionaalsus oli meestel, võrreldes naistega, sügavam.

Haiguse kestuse seos kognitiivse võimekusega

Sponheim kolleegidega (2010) uuris nii esmaste psühhoosihaigete kui ka kroonilises staadiumis patsientide kognitiivse düsfunktsiooni erinevusi. Nende tulemuste põhjal selgus, et võrreldavad kognitiivsed defitsiidid ilmnesid mõlemas grupis. Kõige enam mõjutas haiguse pikaajalisus

episoodilist mälu, probleemilahenduse efektiivsust ja peenmotoorikat. Kaheksa longitudinaalse uuringu tulemusi analüüsinud metauuring (Hedman *et al.*, 2013) näitas, et kontrollgrupi ja skisofreenia spektri häiretega grupi üldise IQ-skoori muutumine ajas erineb oluliselt: kontrollgrupi IQ-skoor tõuseb keskmiselt 2.08 punkti aastas, kuid patsientide grupil vaid 0.33 punkti. Seega ei kinnitanud metauuringu tulemused selget IQ-skoori alanemist, vaid pigem seda, et skisofreenia spektri häiretega patsientidel ei teki n-ö õppimisefekti, mille läbi korduvad testimised parandavad testitulemusi. Selle üheks põhjuseks võivad olla raskused uue informatsiooni ja oskuste omandamisel (Hedman *et al.*, 2013). Lisaks IQ-skoorile hinnati hiljutises uuringus (Zanelli *et al.*, 2019) eraldi ka spetsiifilisemate võimete muutusi patsientidel 10-aastase perioodi jooksul. Uurijad seostasid kognitiivses sooritusprofiilis 10 aastase jälgimisperioodi jooksul ilmnenuid muutuseid muuhulgas patsientide sotsiaalse isoleerituse, psühhoaktiivsete ainete liigtarvitamise ja kehalise tervise probleemidega nagu ülekaalulisus, diabeet ja hüpertoonia (Zanelli *et al.*, 2019). Välja on toodud ka näiteks vanuse roll (Harvey & Rosenthal, 2018) – nimelt mõjutavad skisofreenia spektri häired sarnaseid kognitiivseid funktsioone nagu loomulik vananeminegi, kuid skisofreenia spektri häiretega inimestel toimuvad need protsessid oluliselt nooremas eas ning halvenevad vanusega veelgi.

Lisaks on skisofreeniapatsientidel avalduvat kognitiivse sooritussuutlikkuse muutust ajas seostatud antipsühhootiliste ravimite tarvitamisega (MacKenzie *et al.*, 2018). Kõrgemate antipsühhootiliste raviannuste tarbimist pikema aja jooksul on seostatud kehvemate tulemustega neurokognitiivsetes alltestides (Husa *et al.*, 2017).

Mõningad uuringud viitavad aga sellele, et kognitiivne düsfunktsioon on pärast haiguse avaldumist pigem stabiilne ja ei muutu selgelt haiguse arenedes või hakkab halvenema alles vanemas eas (Harvey *et al.*, 1990; Szöke *et al.*, 2008) või on saanud kognitiivne düsfunktsioon alguse juba enne haiguse avaldumist ning püsib haiguse jooksul samana (Lewandowski, Cohen & Öngur, 2010). Lisaks on ka uuringuid, mis näitavad hoopis, et kognitsioon paraneb peale esmast episoodi (Bora & Murray, 2013), seega on haiguse kestust puudutavad andmed vasturääkivad.

Toetudes eelnevale kirjandusele saab järeldada, et skisofreenia spektri häiretega patsientide kognitiivse düsfunktsionaalsuse avaldumist mõjutavad mitmed faktorid. Samas on uuringute tulemused osalt vastuolulised, mistõttu vajab see valdkond edasist uurimist.

Eesmärk ja hüpoteesid

Käesoleva uurimistöö eesmärk on uurida uurida skisofreenia spektri häiretega patsientide kognitiivse sooritussuutlikkuse mõjutajaid. Toetudes varasemasele kirjandusele püstitati järgmised hüpoteesid:

Hüpotees 1. Skisofreenia spektri häiretega patsientide kognitiivne võimekus on madalam kui tervetel kontrollisikutel CANTAB testipatarei alltestide näitel

Hüpotees 2. Skisofreenia spektri häiretega patsientide vanem iga, meessugu, lühem haridustee pikkus, haiguse pikem kestus, suurem antipsühhootiline ravimkoormus (väljendatuna kloorpromasiini ekvivalentses annuses) ning kõrgem psühhopatoloogiliste sümptomite avaldumismäär on seotud madalama kognitiivse võimekusega CANTAB testipatarei alltestide näitel.

Uurimistöö autor teostas andmeanalüüsi TÜ Kliinikumi teadusprojekti käigus varasemalt kogutud andmetel ning tõlgendas saadud tulemusi. Autor panustas ka teadusprojekti tervete kontrollisikute leidmisega ja osales uuringutes vabatahtlikuna ise.

Meetod

Valim

Uurimuses osales 190 isikut, kellest 99 olid skisofreenia spektri häiretega SA TÜ Kliinikumi psühhiaatriakliinikusse ravile pöördunud patsiendid ja ülejäänud 91 inimest olid terved kontrollisikud. Patsientide vanus jäi vahemikku 21–65 aastat ning kontrollisikute vanus vahemikku 20–68 aastat. Valimisse kuulunud isikutest 97 olid mehed (neist patsiente 57) ning 93 naised (neist patsiente 42). Uuritavad omasid vähemalt põhiharidust. Patsientidel olid RHK-10 (RHK-10, 1992) diagnostiliste kriteeriumide kohaselt diagnoositud järgnevad psüühikahäired: 78-l uuritaval esines skisofreenia-, 20-l skisoafektiivse häire ja ühel inimesel luululise häire diagnoos. Vabatahtlik kontrollgrupp koosnes psühhiaatriliste diagnoosideta isikutest.

Mõõtevahendid

Uuringus osalejate kognitiivseid võimeid mõõdeti arvutipõhise testipatareiga CANTAB (*Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*; Cambridge Cognition Ltd, 2020).

Kognitiivse soorituse hindamiseks on vaatluse alla võetud CANTAB testipatarei kolm alltesti, milleks on: õppimisvõime ehk kõikide tasemete esimese katse õigete vastuste skoor (*Paired*

Associates Learning, PAL), etteantud käikude arvuga lahendatud ülesanded ehk tegevuse planeerimine (*Stockings of Cambridge*, SOC), ruumilise töömälu maht (*Spatial Span*, SSP).

PAL alltest mõõdab visuaalset mälu ja õppimisvõimet. Ülesande käigus esitatakse ekraanile kastid, mis avanevad juhuslikus järjekorras ning millest üks või enam sisaldavad mustrit. Seejärel kuvatakse mustrid ühekaupa ekraani keskele ning testi sooritaja peab valima kasti, kus kujund algselt paiknes. Eksimise korral kuvatakse mustrid vastavalt algsele kastides asetusele uuesti ekraanile, mis annab alltesti sooritajale võimaluse uuesti proovida. Igal tasemel (ühe, kolme, kuue ja kaheksa kujundi õige asukoha õppimiseks) pakub testipatarei maksimaalselt 9 sooritusvõimalust, enne järgmisele tasemele siirdumist. Testitulemusena on kasutusel kõikide tasemete esimese katse õigete vastuste skoor (Cambridge Cognition Ltd, 2020).

SOC alltest mõõdab ruumilist planeerimisvõimet. Ülesande käigus kuvatakse ekraanile kahel real värviliste pallide paiknemise kombinatsioonid. Uuritaval palutakse alumises reas olevaid palle liigutada ning minimaalsete pallide liigutamise arvuga tekitada sarnane pallide asetuskombinatsioon, nagu näidatud ülemises reas. Testitulemusena on kasutusel (12-st kõige keerulisemast kombinatsioonist) minimaalsete käikude arvuga lahendatud ülesannete arv (Cambridge Cognition Ltd, 2020).

SSP alltest mõõdab (ruumilise) töömälu mahtu. Ülesande jooksul kuvatakse ekraanile valged ruudud, millest osad muudavad juhuslikus järjekorras hetkeks värvi. Osaleja peab ekraani puudutades valima värvi muutnud kastid samas järjekorras nagu seda tegi arvuti. Ülesandes kasvab ekraanil kuvatud kastide arv tasemete tõustes kahest kastist üheksa kastini, järjestus ja värv varieeruvad testi jooksul. Testitulemusena on kasutusel kõrgeim tase, mille osas uuritav taasesitas eelnevalt värvi muutnud kastide järjekorra õigesti (Cambridge Cognition Ltd, 2020). Kliinilise seisundi raskusastme hindamiseks kasutati Psühhiaatrilise hinnangu lühiskaalat (Brief Psychiatric Rating Scale, BPRS; Overall & Gorham, 1962). BPRS on psühhootiliste häirete hindamiseks kasutatav mõõdik, mille abil antakse psühhopaatoloogia raskusastme hinnangud 18-le sümptomile. Iga sümptomit on hinnatud 7-pallilisel Likerti-tüüpi skaalal, madalaim väärtus tähistab olukorda „haigustunnust ei esine“ ja kõrgeim väärtus olukorda „haigustunne ilmneb väga raskel kujul“. Uurimistöö analüüsides on kasutusel koguskoori väärtus.

Antipsühhootilise ravi mõju hindamiseks kasutati kloorpromasiinile ekvivalentse raviannuse väärtust. Patsientide erinevate antipsühhootiliste ravimite ja erinevate annuste väärtused on teisendatud kloorpromasiinile ekvivalentseteks annusteks, vastavalt rahvusvahelisele konsensushinnangule, mille aluseks on erinevate toimeainete seondumismäär dopamiin-2 retseptoritega aju dopamiinergilistes juhtetees (Gardner *et al.*, 2010).

Protseduur

Uurimistöö viidi läbi TÜ Kliinikumi teadusprojekti „Psühhoosihaigetel avalduva kognitiivse düsfunktsiooni seosed üldise toimetulekuga, kasutatava antipsühhootilise ravimi, bioloogiliste markerite ja geneetiliste teguritega ning haigustunnuseid kajastavate mõõdikute kohandamine eesti keelde“ raames. Uuringu läbiviimiseks on saadud luba Tartu Ülikooli inimuuringute eetika komiteelt (luba nr 252/M-31).

Uuritavatega viidi läbi kliinilised intervjuud, mille käigus koguti demograafilised andmed. Lisaks täpsustati patsientidega toimunud intervjuu käigus nende psühhopatoloogiliste avalduste esinemismäär. Kontrollisikute puhul selgitati välja, ega neil ei ole esinenud elu jooksul psühhootilisi sümptomeid ning ega nende lähisugulastel ei ole diagnoositud skisofreeniaspektri häireid.

CANTAB testipatarei alltestid sooritati puutetundliku arvutiekraani vahendusel. Teste viisid läbi SA TÜ Kliinikumi Psühhiaatriakliiniku spetsialistid. Käesolevas uurimistöös kasutatavate alltestide PAL, SOC ja SSP läbimine võttis katseisikul aega ligikaudu 40 minutit. Kliinilise intervjuu ajaline kestus patsientide osas oli umbkaudu 40 ning kontrollisikute puhul 15 minutit.

Andmeanalüüs

Andmeanalüüsiks kasutati programme IBM SPSS Statistics 25 ja Microsoft Excel 15.0.

Gruppidevahelised võrdlused

Skisofreenia spektri häiretega patsientide ja kontrollgrupi valimit iseloomustavate karakteristikute leidmiseks kasutati kirjeldavaid statistikuid, eristavaks tunnuseks valiti patsientide või kontrollisikute gruppi kuulumine. Gruppidevahelise vanuse ja haridustee pikkuse võrdlemiseks kasutati tunnuste normaaljaotusele mittevastavuse tõttu mitteparameetrilist Mann-Whitney U testi. Normaaljaotuse testimiseks kasutati Shapiro-Wilk testi. Sooliste erinevuste statistilise olulisuse leidmiseks kasutati hii-ruut testi.

Skisofreenia spektri häiretega patsientide ja kontrollgrupi kognitiivsete soorituste erinevuste hindamiseks kasutati üksteisest sõltumatute valimite ja andmete normaaljaotusele mittevastavuse tõttu mitteparameetrilist Mann-Whitney U testi.

Efekti suuruse leidmiseks kasutati Cohen'i d statistikut, mille väärtused tõlgendati järgmiselt: 0,20-0,49 kui väike efekti suurus, 0,50-0,79 kui keskmine efekti suurus, $\geq 0,80$ kui suur efekti suurus (Cohen, 1988). Statistiliselt olulisena käsitleti p -väärtust $p \leq 0,05$.

Kognitiivset võimekust mõjutavate tunnuste analüüs

Skisofreenia spektri häiretega patsientide kognitiivset võimekust mõjutavate parameetrite hindamiseks kasutati üldist lineaarset regressioonimudelit. Kuna CANTAB alltestide skoorid ei vastanud normaaljaotusele, on kasutusel tunnuste 10-nd logaritm väärtused.

Parameetritena hinnati haridustee pikkust, BPRS üldskoori, kloopromasiinile ekvivalentse raviannuse väärtust, vanust, haiguse kestust ja sugu.

Tulemused**Valimit iseloomustavad tulemused**

Uurimuses osales 190 isikut, kellest 52,1% ($N=99$) olid skisofreenia spektri häiretega patsiendid ja ülejäänud 47,9% ($N=91$) inimest terved kontrollisikud. Patsiendid ja kontrollisikud ei erinenud uuringusse kaasamise hetkel vanuse ($Z=1,90$, $p=0,06$) ega haridustee pikkuse osas ($Z=-1,90$, $p=0,06$). Valimisse kuulunud patsientidest 57,6% ($N=57$) olid mehed ning 42,4% ($N=42$) naised. Sugude jaotuses kahe grupi vahel erinevusi ei ilmnunud, $\chi^2=3,52$ ($p=0,06$). Patsientide keskmine haiguse kestus oli 11,1 aastat ($SD=9,1$; mediaan 7,2; vahemik 0,03–36,0 aastat). BPRS skaala koondskoori keskmine väärtus patsientide valimil oli 18,6 ($SD=11,8$; mediaan 17,0 ja vahemik 0–58). Ravimkoormus väljendatuna antipsühhootikumide ekvivalentse annuse abil oli patsientide valimil keskmiselt 512 mg ($SD=324$; mediaan 450 ning vahemik 18–1650) kloorpromasiini. Detailsem info valimi kirjelduste kohta on leitav Tabelis 1.

Tabel 1. Valimit iseloomustavad karakteristikud

	Patsiendid ($N=99$)		Kontrollisikud ($N=91$)	
	Keskmine $\pm SD$	Mediaan (Vahemik)	Keskmine $\pm SD$	Mediaan (Vahemik)
Haridustee pikkus	13,3 \pm 2,9	13 (8–21)	13,9 \pm 2,3	14 (9–18)
Uuritavate vanus	38,0 \pm 11,3	34,1 (21,8–65,4)	35,7 \pm 12,2	31,0 (20,9–68,6)
Vanus haigestumisel	27,0 \pm 7,9	25,7 (15–57)	-	-

Kognitiivse soorituse gruppide vaheline võrdlus

Mann-Whitney U test näitas, et patsientide tulemused olid kõikides alltestides (PAL, SOC ja SSP) statistiliselt olulisel määral ($p<0,0001$) madalamad võrreldes tervete kontrollisikute tulemustega (Tabel 2). Lisaanalüüs kinnitas, et antud valimi tasandil ilmnunud

olulisustõenäosuse väärtused omavad suurt efekti suurust standardhälbe ühikutes (Cohen'i d väärtused $> 0,8$).

Tabel 2. *PAL, SOC ja SSP alltestide skooride võrdlus patsientide ja kontrollisikute vahel*

		Patsiendid ($N=99$)		Kontrollisikud ($N=91$)		Z-väärtus	p -väärtus	Efekti suurus Cohen'i d
		Keskmine \pm SD	Mediaan (Vahemik)	Keskmine \pm SD	Mediaan (Vahemik)			
PAL	Kõikide tasemete							
	esimese katse							
	õigete vastuste	17,2 \pm 4,5	18,0 (4,0–26,0)	21,0 \pm 3,4	21,0 (8,0–26,0)	-5,75	<0,0001	0,9
	skoor							
SOC	Etteantud							
	käikude arvuga							
	lahendatud	8,0 \pm 2,3	8,0 (1,0–12,0)	9,9 \pm 1,5	10,0 (6,0–12,0)	-5,92	<0,0001	1,0
	ülesanded							
SSP	Töömälu maht	5,7 \pm 1,3	5,0 (2,0–9,0)	6,9 \pm 1,3	7,0 (5,0–9,0)	-5,33	<0,0001	0,9

Märkus. Z-väärtused Mann-Whitney U testi põhjal

Patsientide alltestide skooride mõjutavad parameetrid

Kõikide tasemete esimese katse õigete vastuste skoori (PAL testis) mõjutasid enim haiguse kestus ($\beta=-0,56$), vanus ($\beta=-0,28$) ja haridustee pikkus ($\beta=0,19$) ehk õppimisvõimekuse alltesti madalam sooritus oli seotud patsiendi pikema haiguse kestuse, vanema ea ning lühema haridustee pikkusega. Psühhopatoloogia skoori, kloorpromasiini ekvivalentse annuse ja uuritava soo eripära statistiliselt olulisel määral patsientide õppimisvõimekust hindavasse skoori ei panustanud.

Etteantud käikude arvuga lahendatud ülesannete skoori SOC alltestis mõjutasid samuti statistiliselt olulisel määral skisofreenia haiguse kestus ($\beta=-0,33$) ja vanus uuringu hetkel ($\beta=-0,22$) ehk tegevuse planeerimisvõimekust hinnanud ülesande madalam sooritus oli seotud kõrgema ea ja pikema haiguse kestusega. Ülejäänud mudelisse kaasatud parameetrid statistiliselt olulist väärtust ei omanud.

SSP töömälu mahu skoor oli samuti mõjutatud uuritava vanusest ($\beta=-0,27$) ning lisaks psühhopatoloogia skoorist ($\beta=-0,26$) ehk ülesande sooritus valmistas enam raskuseid eakatele ja suurema hulga psühhopatoloogiliste avaldustega patsientide jaoks. Statistiliselt olulist mõju SSP alltesti sooritamisel ei omanud uuritava poolt tarbitud antipsühhootiline ravimkoormus ehk kloorpromasiini ekvivalentne annus, haiguse kestus ega sugu.

Sõltumatute tunnuste olulisuse hinnangud alltestide kognitiivse soorituse skooride kohta on esitatud Tabelis 3.

Tabel 3. *Patsientide kognitiivse soorituse tulemusi mõjutavad parameetrid*

Parameeter	Kõikide tasemete esimese katse õigete vastuste skoor PAL alltestis		Etteantud käikude arvuga lahendatud ülesanded SOC alltestis		Töömälu maht SSP alltestis	
	β; standardviga [95% usalduspiirid]	t-väärtus (p-väärtus)	β; standardviga [95% usalduspiirid]	t-väärtus (p-väärtus)	β; standardviga [95% usalduspiirid]	t-väärtus (p-väärtus)
Haridustee pikkus	0,19; 0,08 [0,03–0,35]	2,39 (p=0,02)	0,17; 0,10 [(-0,04)–0,37]	1,65 (p=0,10)	0,22; 0,11 [0,001–0,44]	2,00 (p=0,05)
BPRS skoor	0,04; 0,07 [(-0,10)–0,18]	0,60 (p=0,55)	-0,15; 0,09 [(-0,32)–0,04]	-1,59 (p=0,12)	-0,26; 0,10 [(-0,45)–(-0,06)]	-2,60 (p=0,01)
Kloorpromasiini ekvivalentne annus	-0,07; 0,07 [(-0,21)–0,07]	-0,97 (p=0,33)	-0,04; 0,09 [(-0,23)–0,15]	-0,43 (p=0,67)	0,03; 0,10 [(-0,17)–0,23]	0,27 (p=0,79)
Vanus	-0,28; 0,08 [(-0,43)–(-0,13)]	-3,62 (p<0,0001)	-0,23; 0,10 [(-0,42)–(-0,03)]	-2,27 (p=0,03)	-0,27; 0,11 [(-0,49)–(-0,07)]	-2,56 (p=0,01)
Haiguse kestus	-0,56; 0,08 [(-0,72)–(-0,41)]	-7,17 (p<0,0001)	-0,33; 0,10 [(-0,53)–(-0,12)]	-3,22 (p=0,002)	-0,10; 0,11 [(-0,32)–0,11]	-0,94 (p=0,35)
Sugu	-0,06; 0,08 [(-0,21)–0,10]	-0,72 (p=0,47)	-0,10; 0,10 [(-0,30)–0,10]	-0,97 (p=0,33)	0,20; 0,11 [(-0,02)–0,41]	1,83 (p=0,07)

Märkus. β-standardiseeritud regressioonikordaja

Sooritust ennustavaid tegureid sisaldanud mudelite kirjeldusjõud oli PAL alltesti alaskoori osas: $F_{(6,86)}=22,41$ ($p<0,0001$), $R^2=0,78$; SOC alltesti alaskoori puhul: $F_{(6,86)}=7,77$ ($p=0,0001$), $R^2=0,59$ ning SSP alltesti alaskoori tasandil $F_{(6,86)}=4,75$ ($p=0,0003$), $R^2=0,50$.

Arutelu

Eesmärk ja põhitulemused

Käesoleva töö eesmärk oli analüüsida skisofreenia spektri häiretega patsientide kognitiivse soorituse tulemusi võrreldes tervete kontrollgruppi kuulunud inimeste tulemustega ning uurida, millised faktorid mõjutavad patsientide madalamat kognitiivset sooritust. Kognitiivse soorituse hindamiseks kasutati CANTAB (Cambridge Cognition Ltd, 2020) testipatarei kolme alltesti, PAL, SOC ja SSP, tulemusi. Skisofreenia spektri häired mõjutavad mitmekülgsest sellega elavate inimeste igapäeva (Barch, 2019) ning toovad muuhulgas endaga kaasa muutused kognitiivses funktsioneerimises (Tripathi, Kar & Shukla, 2018; Dickinson *et al.*, 2004).

Uurimistööst ilmnes, et Hüpotees 1 leidis kinnitust ning kontrollisikute ja patsientide kognitiivse soorituse vahel CANTAB testipatarei kõikide töös kasutuses olnud alltestide puhul leiti statistiliselt oluline erinevus. See on kooskõlas ka skisofreenia spektri häirete olemusega, mille tuumsümptomiks on madalam kognitiivne sooritussuutlikkus võrreldes sama eagrupi tervete inimestega (Tripathi, Kar & Shukla, 2018; Bora, Yucel & Pantelis, 2009; Dickinson *et al.*, 2004) ning käesoleva uurimusega sai see kinnitust ka Eesti valimil.

Järgmiseks uuriti täpsemalt, millised parameetrid mõjutavad skisofreenia spektri häiretega patsientide kognitiivset sooritust (Hüpotees 2). Selleks kasutati üldist lineaarset regressioonimudelit.

Uurimistöö tulemused näitavad, et patsientide kõrgem vanus uuringu hetkel osutus oluliseks kognitiivset sooritust alanevas suunas ennustavaks parameetriks nii PAL ($p<0,0001$), SOC ($p=0,03$) kui SSP ($p=0,01$) alltestide puhul. Skisofreenia patsientide kognitiivse soorituse halvenemist on ka varasemates uuringutes seostatud kõrgema eaga (Szöke *et al.*, 2008; Harvey & Rosenthal, 2018). Tulemuste tõlgendamisel tuleb arvesse võtta asjaolu, et kognitiivse sooritussuutlikkuse alanemine on osa normaalsest vananemisprotsessist, mis ilmneb ka psüühikahäireid mitte omavatel inimestel (Zaninotto *et al.*, 2018).

Käesolev uurimistöö ei pakkunud kinnitust varasematele uuringutele, mille kohaselt meessoost patsientide kognitiivne sooritussuutlikkus on madalam, võrreldes naistega (Bergh *et al.*, 2016; Zhang *et al.*, 2017). Uuritud patsientide valimil ei omanud sugu statistiliselt olulist mõju alltestide skooridele. Lahknenud tulemuste põhjuseks võib olla asjaolu, et uuringuvalimid on sageli heterogeensed (haiguse kestvuse, diagnooside, haiguse avaldumise aja, ja muude tunnuste suhtes) ning meestel esineb sageli kroonilise psühhootilise häire komorbiidsust psühhootiliste ainete kuritarvitamise ja sõltuvusega (Sommer *et al.*, 2020), mille olemasolu või puudumise mõju me käesolevas uuringus ei kontrollinud.

Lühem haridustee pikkus osutus läbiviidud uuringus oluliseks parameetriks PAL alltesti puhul ($p=0,02$), kuid ei mõjutanud sooritustulemusi SOC ja SSP alltestides. Haridustee pikkust kui olulist ennustavat tegurit kognitiivsele võimekusele on kirjeldanud ka varasemad uuringud (Galderisi *et al.*, 2009; Bergh *et al.*, 2016), kuid käesoleva töö tulemused seda täielikult ei kinnita.

Haiguse pikema kestuse negatiivne mõju kognitiivsele võimekusele leidis käesolevas uuringus kinnitust visuaalset mälu ja õppimisvõimet (PAL) ja ruumilist planeerimisvõimet (SOC) mõõtvate alltestide puhul, kus haiguse pikem kestus tingis kehvemad sooritustulemused ($p<0,0001$; $p=0,002$). Haiguse kestus ei omanud statistiliselt olulist mõju aga töömälu mahtu mõõtvale alltesti (SSP) puhul. Haiguse kestuse mõju visuaalse mälu ja õppimisvõime ning ruumilise planeerimisvõime alltestidele on kooskõlas Sponheimi jt 2010. aasta uuringu tulemustega, kus haiguse pikaajalisus mõjutas vastavalt episoodilist mälu ja probleemilahendamise efektiivsust. Sarnaseid tulemusi leiti ka longituuduuringus (Zanelli *et al.*, 2019), kus samuti 10-aastase perioodi jooksul alanesid muuhulgas tulemused mälutestides. Zanelli ja kolleegid (2019) leidsid aga ka, et haiguse kestus mõjutab töömälu mahtu, millele käesoleva uurimusega kinnitust ei leitud.

Uurimistööst ilmes aga, et kognitiivset sooritust ei mõjutanud statistiliselt oluliselt antipsühhootiline ravimkoormus (hinnatuna kloorpromasiini ekvivalentse annusena) ühegi alltesti puhul. Seega esinesid käesolevas uurimistöös lahknevused nii MacKenzie ja kolleegide (2018) kui Husa ja kolleegide (2017) uuringute tulemustest, mille kohaselt seostub pikaajaline antipsühhootiliste ravimite tarbimine halvema kognitiivse sooritusega. Varasemate uuringutulemustega lahknevuse põhjuseks võib olla asjaolu, et analüüsides on kasutusel kloorpromasiini ekvivalentsed annused, mille arvutamine on toimunud konsensuslike konventeerimistabelite alusel, mis omakorda tuginevad toimeaine võimele mõjutada dopamiin-2 retseptoreid, kuid ei võta arvesse kasutatava medikamendi teistele mediaatorsüsteemidele toimivaid aspekte.

Järgnevalt näitasid uuringutulemused, et psühhopatoloogiliste sümptomite avaldumismäär mõjutas hinnatud alltestide skoori valikuliselt. Kõrgem BPRS skoor seondus madalama sooritussuutlikkusega SSP alltestis ($p=0,01$), kuid ei mõjutanud tulemusi SOC ega PAL alltestides. Siinkohal on vastuolulised ka varasemate uuringute tulemused, millest osad toetavad seose olemasolu (Bozikas *et al.*, 2004; Zhu *et al.*, 2019), kuid teised pigem mitte (Altamura *et al.*, 2015; de Gracia Dominguez *et al.*, 2009). Psühhopatoloogia skoori määra saab käesoleva uuringu tulemuste põhjal samuti seostada kognitiivse düsfunktsiooniga, kuid seose ilmnemine vaid ühes alltestis seab piirangud põhjalikemate järelduste tegemisele.

Käesoleva töö tulemused viitavad, et skisofreenia spektri häiretega patsientide kognitiivne sooritussuutlikkus alltestide lõikes on seotud nii haiguse kestuse, patsiendi vanuse, psühhopatoloogia skoori kui haridustee pikkusega. Uurimistöös ilmnenu trende Eesti valimi peal oleks huvitav edasi uurida, näiteks statistiliselt oluliseks osutunud ennustaja – haiguse kestuse – mõjude täpsema hindamise annaks samade patsientide korduv testimine ehk longitudinaalne lähenemine. Üheks edasiseks uurimisvõimaluseks kognitiivset sooritust mõjutavatest faktoritest täpsema ülevaate saamiseks oleks skisofreenia spektri häiretega patsientide sooritussuutlikkuse mõõtmine ka teisi kognitiivseid funktsioone hindavates testides. Teatavad piirangud skisofreenia spektri häirete olemust mõistvate uuringute läbiviimisele seab skisofreenia patsiente koondavates uuringutes valimi suurus. Suur heterogeensus haiguse avaldumise ja uuritavate patsientide osas põhjustab sageli lahknevate uuringutulemuste ilmnemise. Seetõttu on oluline tagada piisava hulga isikute kaasamine uuringusse. Käesoleva uurimistöö küllaltki suur valim ($N=99$) on saadud tänu andmete pikaajalisele kogumisele. Uurimistöö kitsaskohtadena võib välja tuua asjaolu, et uuringusse kaasati peamiselt haiglaravil viibivad patsiendid, kelle seisund oli stabiliseerunud. Tegemist oli seega mugavusvalimiga ning suurem oli võimalus uuringusse sattuda neil, kes uuringuperioodil haiglaravil viibisid. Psüühiliste haiguste osas esineb sageli komorbiidsust, nt skisofreenia spektri häirete ühes uimastite kuritarvitamisega või depressiivsete sümptomitega või sundkäitumistega. Analüüsides ei arvestanud me võimalikke kaasuvaid psühhiaatrilisi diagnoose ega nende häirete leevendamiseks kasutusel olevate lisaravimite mõju kognitiivsele sooritussuutlikkusele. Ka kontrollrühma kuuluvad inimesed olid kaasatud uuringusse mugavusvalimi printsiibil. Mainitud piirangutele vaatamata kinnitas antud uuring varasemate teadusuuringute tulemusi, mille kohaselt skisofreenia spektri häiretele on iseloomulik kognitiivne sooritussuutlikkuse alanemine võrreldes psüühikahäireid mittepõdevate eakaaslastega. Lisaks näitasid tulemused, et väljendunud kognitiivne düsfunktsioon alltestide tasandil ilmnes patsientidel, kes olid vanemaealised, lühema haridustee pikkusega ning kelle psühhopatoloogiliste sümptomite avaldumismäär oli kõrgem. Skisofreenia spektri häiretega patsientide kognitiivse funktsionaalsuse jätkuv edasine uurimine aitab paremini mõista haiguse olemust ja kulgu, et seeläbi tõhusamalt suunata patsientide käsitlust ravi- ja rehabilitatsioonisüsteemis ning parandada nende eluolu.

Kasutatud kirjandus

- Agnew-Blais, J., Seidman, L., Fitzmaurice, G., Smoller, J., Goldstein, J. & Buka, S. (2017). The interplay of childhood behavior problems and IQ in the development of later schizophrenia and affective psychoses. *Schizophrenia Research*, 184, 45-51. doi: 10.1016/j.schres.2016.12.010
- Altamura, A., Caletti, E., Paoli, R., Cigliobianco, M., Zugno, E., Grillo, P. et al. (2015). Correlation between neuropsychological and social cognition measures and symptom dimensions in schizophrenic patients. *Psychiatry Research*, 230(2), 172-180. doi: 10.1016/j.psychres.2015.08.034
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5. versioon). Washington, DC: Author
- Barch, D. M. (2019). Schizophrenia spectrum disorders. In R. Biswas-Diener & E. Diener (Eds), *Noba textbook series: Psychology*.
- Bergh, S., Hjorthøj, C., Sørensen, H., Fagerlund, B., Austin, S., Secher, R. et al. (2016). Predictors and longitudinal course of cognitive functioning in schizophrenia spectrum disorders, 10 years after baseline: The OPUS study. *Schizophrenia Research*, 175(1-3), 57-63. doi: 10.1016/j.schres.2016.03.025
- Bora, E., & Murray, R. (2013). Meta-analysis of Cognitive Deficits in Ultra-high Risk to Psychosis and First-Episode Psychosis: Do the Cognitive Deficits Progress Over, or After, the Onset of Psychosis?. *Schizophrenia Bulletin*, 40(4), 744-755. doi: 10.1093/schbul/sbt085
- Bora, E., Yucel, M. & Pantelis, C. (2009). Cognitive functioning in schizophrenia, schizoaffective disorder and affective psychoses: meta-analytic study. *British Journal Of Psychiatry*, 195(6), 475-482. doi: 10.1192/bjp.bp.108.055731
- Bozikas, V., Kosmidis, M., Kioperlidou, K. & Karavatos, A. (2004). Relationship between psychopathology and cognitive functioning in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*, 45(5), 392-400. doi: 10.1016/j.comppsy.2004.03.006
- Bromley, S., Choi, M. & Faruqui, S. (2015). *First episode psychosis. An information guide*. Canada: Centre for Addiction and Mental Health.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- de Gracia Dominguez, M., Viechtbauer, W., Simons, C. J. P., van Os, J., & Krabbendam, L. (2009). Are psychotic psychopathology and neurocognition orthogonal? A systematic

- review of their associations. *Psychological Bulletin*, 135(1), 157–171. <https://doi.org/10.1037/a0014415>
- Dickinson, D., Iannone, V., Wilk, C. & Gold, J. (2004). General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 55(8), 826-833. doi:10.1016/j.biopsych.2003.12.010
- Fusar-Poli, P., Salazar de Pablo, G., Correll, C., Meyer-Lindenberg, A., Millan, M., Borgwardt, S. et al. (2020). Prevention of Psychosis. *JAMA Psychiatry*, 77(7), 755. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4779
- Galderisi, S., Davidson, M., Kahn, R., Mucci, A., Boter, H., Gheorghe, M. et al. (2009). Correlates of cognitive impairment in first episode schizophrenia: The EUFEST study. *Schizophrenia Research*, 115(2-3), 104-114. doi: 10.1016/j.schres.2009.09.022
- Gardner, D. M., Murphy, A. L., O'Donnell, H., et al. (2010). International consensus study of antipsychotic dosing. *The American Journal of Psychiatry*, 167(6), 686–693. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09060802.
- Gatov, E., Rosella, L., Chiu, M., & Kurdyak, P. (2017). Trends in standardized mortality among individuals with schizophrenia, 1993–2012: a population-based, repeated cross-sectional study. *Canadian Medical Association Journal*, 189(37), E1177-E1187. doi: 10.1503/cmaj.161351
- Harvey, P. & Rosenthal, J. (2018). Cognitive and functional deficits in people with schizophrenia: Evidence for accelerated or exaggerated aging?. *Schizophrenia Research*, 196, 14-21. doi: 10.1016/j.schres.2017.05.009
- Harvey, P., Docherty, N., Serper, M. & Rasmussen, M. (1990). Cognitive Deficits and Thought Disorder: II. An 8-month Followup Study. *Schizophrenia Bulletin*, 16(1), 147-156. doi: 10.1093/schbul/16.1.147
- Hedman, A., van Haren, N., van Baal, C., Kahn, R. & Hulshoff Pol, H. (2013). IQ change over time in schizophrenia and healthy individuals: A meta-analysis. *Schizophrenia Research*, 146(1-3), 201-208. doi: 10.1016/j.schres.2013.01.027
- Howes, O., McDonald, C., Cannon, M., Arseneault, L., Boydell, J. & Murray, R. (2004). Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *The International Journal Of Neuropsychopharmacology*, 7(5), 7-13. doi: 10.1017/s1461145704004122
- Husa, A., Moilanen, J., Murray, G., Marttila, R., Haapea, M., Rannikko, I. et al. (2017). Lifetime antipsychotic medication and cognitive performance in schizophrenia at age 43 years in a general population birth cohort. *Psychiatry Research*, 247, 130-138. doi: 10.1016/j.psychres.2016.10.085

- Häfner, H. (2019). From Onset and Prodromal Stage to a Life-Long Course of Schizophrenia and Its Symptom Dimensions: How Sex, Age, and Other Risk Factors Influence Incidence and Course of Illness. *Psychiatry Journal*, 2019, 1-15. doi: 10.1155/2019/9804836
- Lam, M., Hill, W., Trampush, J., Yu, J., Knowles, E., Davies, G. et al. (2019). Pleiotropic Meta-Analysis of Cognition, Education, and Schizophrenia Differentiates Roles of Early Neurodevelopmental and Adult Synaptic Pathways. *The American Journal Of Human Genetics*, 105(2), 334-350. doi: 10.1016/j.ajhg.2019.06.012
- Laursen, T. M., Nordentoft, M. & Bo Mortensen, P. (2014). Excess Early Mortality in Schizophrenia. *Annual Review of Clinical Psychology*, 10, 425-448.
- Lewandowski, K., Cohen, B. & Öngur, D. (2010). Evolution of neuropsychological dysfunction during the course of schizophrenia and bipolar disorder. *Psychological Medicine*, 41(2), 225-241. doi: 10.1017/s0033291710001042
- Lewis, R. (2004). Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 29(2), 102–113.
- MacKenzie, N., Kowalchuk, C., Agarwal, S., Costa-Dookhan, K., Caravaggio, F., Gerretsen, P. et al. (2018). Antipsychotics, Metabolic Adverse Effects, and Cognitive Function in Schizophrenia. *Frontiers In Psychiatry*, 9, 622. doi: 10.3389/fpsy.2018.00622
- McGrath, J., Saha, S., Chant, D. & Welham, J. (2008). Schizophrenia: A Concise Overview of Incidence, Prevalence, and Mortality. *Epidemiologic Reviews*, 30(1), 67-76. doi: 10.1093/epirev/mxn001
- Nuevo, R., Chatterji, S., Verdes, E., Naidoo, N., Arango, C., & Ayuso-Mateos, J. (2012). The Continuum of Psychotic Symptoms in the General Population: A Cross-national Study. *Schizophrenia Bulletin*, 38(3), 475-485. doi: 10.1093/schbul/sbq099
- Overall, J. E. & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10(3), 799–812.
- Paired Associates Learning (PAL)*. (2020). Cambridge Cognition Ltd. Kasutatud 17.11.2020 <https://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/memory/paired-associates-learning-pal>
- Paired Associates Learning (SOC)*. (2020). Cambridge Cognition Ltd. Kasutatud 17.11.2020 <https://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/executive-function/stockings-of-cambridge-soc/>
- Paired Associates Learning (SSP)*. (2020). Cambridge Cognition Ltd. Kasutatud 17.11.2020 <https://www.cambridgecognition.com/cantab/cognitive-tests/memory/spatial-span-ssp/>

- Rahvusvaheline Haiguste Klassifikatsioon, 10. versioon.* (1992). Kasutatud 8.11.2020, <https://www.kliinikum.ee/psyhhiaatriakliinik/lisad/ravi/RHK/RHK10-FR17.htm>
- Ripke, S., Neale, B. et al. (2014). Biological insights from 108 schizophrenia-associated genetic loci. *Nature* 511, 421–427. doi: 10.1038/nature13595
- Seidman, L. & Mirsky, A. (2017). Evolving Notions of Schizophrenia as a Developmental Neurocognitive Disorder. *Journal Of The International Neuropsychological Society*, 23(9-10), 881-892. doi: 10.1017/s1355617717001114
- Sheffield, J., Karcher, N. & Barch, D. (2018). Cognitive Deficits in Psychotic Disorders: A Lifespan Perspective. *Neuropsychology Review*, 28(4), 509-533. doi: 10.1007/s11065-018-9388-2
- Siever, L., Kalus, O. & Keefe, R. (1993). The Boundaries of Schizophrenia. *Psychiatric Clinics Of North America*, 16(2), 217-244. doi: 10.1016/s0193-953x(18)30171-0
- Sommer, I., Tiihonen, J., van Mourik, A., Tanskanen, A., & Taipale, H. (2020). The clinical course of schizophrenia in women and men—a nation-wide cohort study. *Npj Schizophrenia*, 6(1). doi: 10.1038/s41537-020-0102-z
- Sponheim, S., Jung, R., Seidman, L., Mesholam-Gately, R., Manoach, D., O’Leary, D. et al. (2010). Cognitive deficits in recent-onset and chronic schizophrenia. *Journal Of Psychiatric Research*, 44(7), 421-428. doi: 10.1016/j.jpsychires.2009.09.010
- Szöke, A., Trandafir, A., Dupont, M., Méary, A., Schürhoff, F. & Leboyer, M. (2008). Longitudinal studies of cognition in schizophrenia: Meta-analysis. *British Journal Of Psychiatry*, 192(4), 248-257. doi: 10.1192/bjp.bp.106.029009
- Sullivan, P., Kendler, K. & Neale, M. (2003). Schizophrenia as a Complex Trait. *Archives Of General Psychiatry*, 60(12), 1187. doi: 10.1001/archpsyc.60.12.1187
- Zanelli, J., Mollon, J., Sandin, S., Morgan, C., Dazzan, P., Pilecka, I., Reis Marques, T., David, A.S., Morgan, K., Fearon, P., Doody, G. A., Jones, P. B., Murray, R. M. ja Reichenberg, A. (2019) Cognitive Change in Schizophrenia and Other Psychoses in the Decade Following the First Episode. *The American Journal of Psychiatry*, 176(10), 811-819. doi: 10.1176/appi.ajp.2019.18091088.
- Zaninotto, P., Batty, G., Allerhand, M., & Deary, I. (2018). Cognitive function trajectories and their determinants in older people: 8 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing. *Journal Of Epidemiology And Community Health*, 72(8), 685-694. doi: 10.1136/jech-2017-210116

- Zhang, B., Han, M., Tan, S., De Yang, F., Tan, Y., Jiang, S. et al. (2017). Gender differences measured by the MATRICS consensus cognitive battery in chronic schizophrenia patients. *Scientific Reports*, 7(1). doi: 10.1038/s41598-017-12027-w
- Zhu, Y., Womer, F., Leng, H., Chang, M., Yin, Z., Wei, Y. et al. (2019). The Relationship Between Cognitive Dysfunction and Symptom Dimensions Across Schizophrenia, Bipolar Disorder, and Major Depressive Disorder. *Frontiers In Psychiatry*, 10. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00253
- Tripathi, A., Kar, S. K. & Shukla, R. (2018). Cognitive deficits in schizophrenia: understanding the biological correlates and remediation strategies. *Clinical Psychopharmacology and Neuroscience*, 16(1), 7-17.
- Unschuld, P., Buchholz, A., Varvaris, M., van Zijl, P., Ross, C., Pekar, J. et al. (2013). Prefrontal Brain Network Connectivity Indicates Degree of Both Schizophrenia Risk and Cognitive Dysfunction. *Schizophrenia Bulletin*, 40(3), 653-664. doi: 10.1093/schbul/sbt077
- van Os, J., Kenis, G. & Rutten, B. (2010). The environment and schizophrenia. *Nature*, 468(7321), 203-212. doi: 10.1038/nature09563
- Volkow, N., Koob, G., Croyle, R., Bianchi, D., Gordon, J., & Koroshetz, W. et al. (2018). The conception of the ABCD study: From substance use to a broad NIH collaboration. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 32, 4-7. doi: 10.1016/j.dcn.2017.10.002

Käesolevaga kinnitan, et olen korrektselt viidanud kõigile oma töös kasutatud teiste autorite poolt loodud kirjalikele töödele, lausetele, mõtetele, ideedele või andmetele.

Olen nõus oma töö avaldamisega Tartu Ülikooli digitaalarhiivis DSpace.

Annabel Kaldvee